

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

In re the Application of:

Kentaro KAWAZOE

Serial No.:

Filed: April 11, 2005

For: PROCESS FOR PRODUCTION OF AROMATIC NITRILE COMPOUND

CLAIM TO PRIORITY UNDER 35 USC 365

Commissioner for Patents  
P.O. Box 1450  
Alexandria, VA 22313-1450

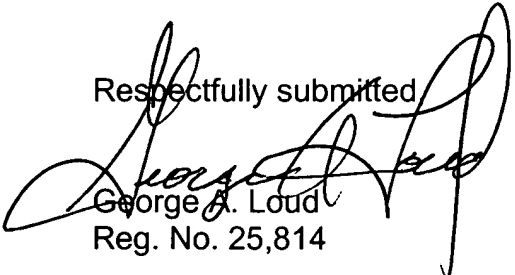
Sir:

The benefit of the filing date of Japanese Application No. 2002-305742 filed October 21, 2002 and of Japanese Application No. 2003-276507 filed July 18, 2003, is hereby requested and the right of priority provided in 35 USC 365 is here claimed.

The captioned application corresponds to International Application PCT/JP2003/013373 filed October 20, 2003.

In support of this claim to priority a certified copy of said original foreign application has been forwarded by the International Bureau.

Respectfully submitted

  
George A. Loud  
Reg. No. 25,814

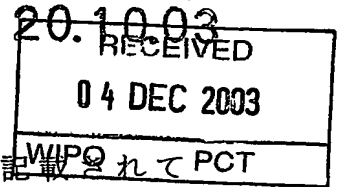
Dated: April 11, 2005  
LORUSSO, LOUD & KELLY  
3137 Mount Vernon Avenue  
Alexandria, VA 22305

10/531171

RECEIVED PCT/PTO 11 APR 2005

PCT/JP03/13373

日本国特許庁  
JAPAN PATENT OFFICE



別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日 2003年 7月18日  
Date of Application:

出願番号 特願2003-276507  
Application Number:  
[ST. 10/C]: [JP2003-276507]

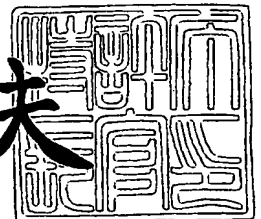
出願人 イハラケミカル工業株式会社  
Applicant(s):

PRIORITY  
DOCUMENT  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

2003年11月21日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

今井康夫



【書類名】 特許願  
【整理番号】 IC0311  
【あて先】 特許庁長官 今井 康夫 殿  
【国際特許分類】 C07D207/22  
C07D213/57  
C07D307/54  
C07D333/26

【発明者】  
【住所又は居所】 静岡県庵原郡富士川町中之郷 2 2 5 6 番地 イハラケミカル工業株式会社 研究所内  
【氏名】 川添 健太郎

【特許出願人】  
【識別番号】 000102049  
【住所又は居所】 東京都台東区池之端 1 丁目 4 番 2 6 号  
【氏名又は名称】 イハラケミカル工業株式会社  
【代表者】 望月 信彦

【手数料の表示】  
【予納台帳番号】 066006  
【納付金額】 21,000円

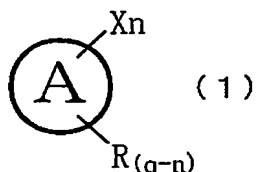
【提出物件の目録】  
【物件名】 特許請求の範囲 1  
【物件名】 明細書 1  
【物件名】 要約書 1

【書類名】特許請求の範囲

【請求項 1】

一般式 (1)

【化 1】



(式中、環Aは少なくとも1個のヘテロ原子を有する芳香族ヘテロ環を示し、Xはヒドロキシメチル基、アルコキシメチル基またはホルミル基を示し、nは1～9の整数を示し、Rは同一または相異なっているもよく、それぞれ独立して、水素原子、アルキル基、ヒドロキシル基、アルコキシ基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシアルキル基、ハロアルキル基、カルボキシル基又はその金属塩、アルコキシカルボニル基、ハロゲン原子、ニトロ基、アミノ基、アルキルアミノ基、アルキルカルボニルアミノ基、シアノ基、ホルミル基、アルキルカルボニル基又は置換基を有しても良いフェニル基を示し、また、Rは2つが結合することにより環を形成してもよく、qは1～9の整数を示すが、 $(q-n)$ は0又は正の整数である。)

表されるヘテロ環芳香族ヒドロキシメチル化合物、ヘテロ環芳香族アルコキシメチル化合物もしくはヘテロ環芳香族アルデヒド化合物のうちいずれか一種あるいはこれらの混合物と、一般式 (2)

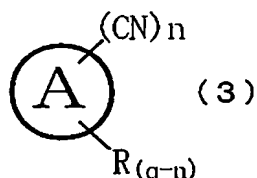
【化 2】

MBrO<sub>m</sub> (2)

(式中、Mは水素原子又は金属原子を示し、mは1～3の整数を示す。)

で表される臭素酸化物とを、酸触媒および当量以上のアンモニア存在下で反応させる事を特徴とする、一般式 (3)

【化 3】



(式中、環A、R、q、nは前記と同じ意味を示す。)

で表されるヘテロ環芳香族ニトリル化合物の製造方法。

【請求項 2】

ヘテロ原子が、窒素原子、酸素原子、硫黄原子からなる群より選ばれるものである請求項1記載のヘテロ環芳香族ニトリル化合物の製造方法。

【請求項 3】

環Aが、窒素原子、酸素原子、硫黄原子からなる群より選ばれる1乃至3個のヘテロ原子を有する5員乃至10員芳香族ヘテロ環である、請求項1記載のヘテロ環芳香族ニトリル化合物の製造方法。

【請求項 4】

環Aが、フラン環、チオフェン環、ピリジン環、キノリン環、又はチアゾール環である請求項1記載のヘテロ環芳香族ニトリル化合物の製造方法。

【請求項 5】

一般式 (1) または (2) で表される原料化合物が、Rが全て水素原子であるか又はRのうち少なくとも一つが電子吸引性基あるいはアルキル基であるものである、請求項1乃至3記載のヘテロ環芳香族ニトリル化合物の製造方法。

【請求項 6】

一般式(1)で表される化合物が、Rが全て水素原子であるか又はRのうち少なくとも一つが、クロロ基、ニトロ基、フルオロ基、メチル基のいずれかであるものである、請求項1乃至4記載のヘテロ環芳香族ニトリル化合物の製造方法。

## 【書類名】明細書

【発明の名称】ヘテロ環芳香族ニトリルの製造方法

## 【技術分野】

【0001】

本発明はヘテロ環芳香族ヒドロキシメチル化合物、ヘテロ環芳香族アルコキシメチル化合物もしくはヘテロ環芳香族アルデヒド化合物のうちいずれか一種あるいはこれらの混合物を、窒素源としてアンモニアを用いて、酸化することにより、対応するヘテロ環芳香族ニトリル化合物を製造する方法に関するものである。

## 【背景技術】

【0002】

ヘテロ環芳香族ニトリルを得る方法として、例えば、フルフラール（2-フリルアルデヒド）や、2-チエニルアルデヒド、3-ピリジルアルデヒドのような芳香族ヘテロ環アルデヒドをヒドロキシアミン塩との反応によりオキシムとした後に、脱水により対応するフロニトリル等の対応するニトリルに導く方法は知られている（非特許文献1、2、3参照）。しかし、これらの方法は、オキシム化、次いで脱水と二段階の工程となる上、例えば無水フタル酸やメタンスルホンクロライドのような脱水剤が、通常、1当量以上の必要である。ヒドロキシアミンの硫酸塩を用いた場合には、生成した芳香族ニトリル化合物と無機硫酸塩との分離が困難となる場合もある。

【0003】

また、ヘテロ環芳香族ヒドロキシメチル化合物、ヘテロ環芳香族アルコキシメチル化合物もしくはヘテロ環芳香族アルデヒド化合物を、臭素酸化物、酸触媒および当量以上のアンモニア存在下で酸化することにより、ヘテロ環芳香族ニトリルを得る方法は知られていなかった。

【非特許文献1】シンセティック コミュニケーションズ (Synthetic Communications)、第30巻、3109-3114頁、(2000年)

【非特許文献2】シンセシス (Synthesis)、190-191頁、(1982年)

【非特許文献3】シンセシス (Synthesis)、243-246頁、(2003年)

## 【発明の開示】

## 【発明が解決しようとする課題】

【0004】

上記従来の技術の持つ欠点を解決した、特殊な反応装置や反応剤を必要としない、穏やかな条件下での、新しいヘテロ環芳香族ヒドロキシメチル化合物、ヘテロ環芳香族アルコキシメチル化合物もしくはヘテロ環芳香族アルデヒド化合物のうちいずれか一種あるいはこれらの混合物を酸化することにより、対応するヘテロ環芳香族ニトリル化合物を簡便に製造する方法が望まれていた。

## 【課題を解決するための手段】

【0005】

上記のような状況に鑑み、本発明者がヘテロ環芳香族ヒドロキシメチル化合物、ヘテロ環芳香族アルコキシメチル化合物もしくはヘテロ環芳香族アルデヒド化合物のうちいずれか一種あるいはこれらの混合物（以下、これらを単に「原料化合物」と記載することがある。）から対応するヘテロ環芳香族ニトリル化合物を製造する方法について鋭意研究を重ねた結果、意外にも、酸触媒存在下、窒素源としてアンモニアを用いて、化学量論量の臭素酸化物と反応させることにより、上記課題を解決できることを見出し、この知見に基づき本発明を完成するに至った。

## 【発明の効果】

【0006】

本発明方法により、ヘテロ環芳香族ニトリル化合物の新規な工業的製造法が提供される。本発明方法によれば、原料として、入手容易な一般式(1)で表されるヘテロ環芳香族

ヒドロキシメチル化合物、ヘテロ環芳香族アルコキシメチル化合物もしくはヘテロ環芳香族アルデヒド化合物のうちいずれか一種あるいはこれらの混合物を任意に選択して用いることが可能で、特殊な反応装置あるいは高価な触媒もしくは遷移金属を用いることなく、穏やかな条件下で目的とするヘテロ環芳香族ニトリル化合物を高選択的に、しかも簡便な操作で製造できる。更に、本発明方法では触媒もしくは遷移金属に由来する有害な廃棄物も出ないので廃棄物処理が容易で環境にも優しく、工業的な利用価値が高い。

【発明を実施するための最良の形態】

【0007】

以下、本発明について詳細に説明する。

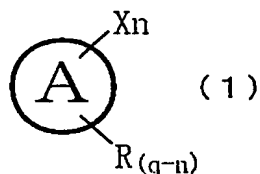
【0008】

本発明は、下記〔1〕乃至〔14〕項に記載の発明を提供する事により前記課題を解決したものである。

〔1〕一般式（1）

【0009】

【化1】



【0010】

(式中、環Aは少なくとも1個のヘテロ原子を有する芳香族ヘテロ環を示し、Xはヒドロキシメチル基、アルコキシメチル基またはホルミル基を示し、nは1～9の整数を示し、Rは同一または相異なっているいてもよく、それぞれ独立して、水素原子、アルキル基、ヒドロキシ基、アルコキシ基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシアルキル基、ハロアルキル基、カルボキシ基又はその金属塩、アルコキシカルボニル基、ハロゲン原子、ニトロ基、アミノ基、アルキルアミノ基、アルキルカルボニルアミノ基、シアノ基、ホルミル基、アルキルカルボニル基又は置換基を有しても良いフェニル基を示し、また、Rは2つが結合して環を形成してもよく、qは1～9の整数を示すが、(q-n)は0又は正の整数である。)

【0011】

表されるヘテロ環芳香族ヒドロキシメチル化合物、ヘテロ環芳香族アルコキシメチル化合物もしくはヘテロ環芳香族アルデヒド化合物のうちいずれか一種あるいはこれらの混合物と、一般式（2）

【0012】

【化2】



【0013】

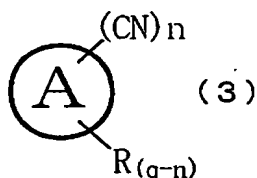
(式中、Mは水素原子又は金属原子を示し、mは1～3の整数を示す。)

【0014】

で表される臭素酸化物とを、酸触媒および当量以上のアンモニア存在下で反応させる事を特徴とする、一般式（3）

【0015】

【化3】



## 【0016】

(式中、環A、R、q、nは前記と同じ意味を示す。)

## 【0017】

で表されるヘテロ環芳香族ニトリル化合物の製造方法。

## 【0018】

〔2〕ヘテロ原子が、窒素原子、酸素原子、硫黄原子からなる群より選ばれるものである

〔1〕項記載のヘテロ環芳香族ニトリル化合物の製造方法。

## 【0019】

〔3〕環Aが、窒素原子、酸素原子、硫黄原子からなる群より選ばれる同一又は異なる1乃至3個のヘテロ原子を有する5員乃至10員芳香族ヘテロ環である、〔1〕項記載のヘテロ環芳香族ニトリル化合物の製造方法。

## 【0020】

〔4〕環Aが、フラン環、チオフェン環、ピリジン環、キノリン環又はチアゾール環である〔1〕項記載のヘテロ環芳香族ニトリル化合物の製造方法。

## 【0021】

〔5〕一般式(1)または(2)で表される原料化合物が、Rが全て水素原子であるか又はRのうち少なくとも一つが電子吸引性基あるいはアルキル基であるものである、〔1〕乃至〔4〕項記載のヘテロ環芳香族ニトリル化合物の製造方法。

## 【0022】

〔6〕一般式(1)で表される化合物が、Rが全て水素原子であるか又はRのうち少なくとも一つが、クロロ基、ニトロ基、フルオロ基、メチル基のいずれかであるものである、〔1〕乃至〔5〕項記載のヘテロ環芳香族ニトリル化合物の製造方法。

## 【0023】

〔7〕一般式(2)で表される臭素酸化物が、臭素酸、臭素酸塩もしくは亜臭素酸塩である、〔1〕乃至〔6〕の何れか1項に記載のヘテロ環芳香族ニトリル化合物の製造方法。

## 【0024】

〔8〕一般式(2)で表される臭素酸化物が、臭素酸塩である〔1〕乃至〔6〕の何れか1項に記載のヘテロ環芳香族ニトリル化合物の製造方法。

## 【0025】

〔9〕酸触媒が、有機カルボン酸である、〔1〕乃至〔6〕の何れか1項に記載のヘテロ環芳香族ニトリル化合物の製造方法。

## 【0026】

〔10〕酸触媒が酢酸である、〔1〕乃至〔6〕の何れか1項に記載のヘテロ環芳香族ニトリル化合物の製造方法。

## 【0027】

〔11〕一般式(2)で表される臭素酸化物が、臭素酸塩もしくは亜臭素酸塩であり、酸触媒が、有機カルボン酸である、〔1〕乃至〔6〕の何れか1項に記載のヘテロ環芳香族ニトリル化合物の製造方法。

## 【0028】

〔12〕一般式(2)で表される臭素酸化物が、臭素酸塩であり、酸触媒が、有機カルボン酸である、〔1〕乃至〔6〕の何れか1項に記載のヘテロ環芳香族ニトリル化合物の製造方法。

## 【0029】

〔13〕一般式(2)で表される臭素酸化物が、臭素酸塩もしくは亜臭素酸塩であり、酸触媒が、酢酸である、〔1〕乃至〔6〕の何れか1項に記載のヘテロ環芳香族ニトリル化合物の製造方法。

## 【0030】

〔14〕一般式(2)で表される臭素酸化物が、臭素酸塩であり、酸触媒が、酢酸である、〔1〕乃至〔6〕の何れか1項に記載のヘテロ環芳香族ニトリル化合物の製造方法。

## 【0031】



以下、本発明について詳細に説明する。

【0032】

本発明方法は、一般式(1)で表される原料化合物と、一般式(2)で表される臭素酸化物とを、窒素源としてアンモニアを用いて、酸触媒存在下で反応させる事の特徴とする、一般式(3)で表されるヘテロ環芳香族ニトリル化合物の製造方法である。

【0033】

まず、本発明方法の原料として用いる、一般式(1)で表される原料化合物について説明する。

【0034】

一般式(1)中のXは、ヒドロキシメチル基；メトキシメチル基、エトキシメチル基等の、炭素数1乃至6（以下、炭素数については、例えば炭素数が1乃至6である場合には、これを「C1～C6」の様に略記する。）の直鎖又は分岐C1～C6アルコキシメチル基；ホルミル基を示す。

【0035】

また、一般式(1)中のRは、同一または相異なってもよく、それぞれ独立して、水素原子；例えば、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、sec-ブチル基、t-ブチル基、n-ペンチル基、n-ヘキシル基等の、直鎖又は分岐C1～C6アルキル基；ヒドロキシル基；例えば、メトキシ基、エトキシ基、n-プロポキシ基、イソプロポキシ基等の、直鎖又は分岐C1～C6アルコキシ基（該C1～C6アルコキシ基は、例えば、ヒドロキシル基；例えば、メトキシ基、エトキシ基、n-プロポキシ基、イソプロポキシ基等の、直鎖又は分岐C1～C6アルコキシ基；例えば、ヒドロキシメチル基、ヒドロキシエチル基等の、直鎖又は分岐C1～C6ヒドロキシアルキル基；例えば、メトキシメチル基、メトキシエチル基、エトキシエチル基等の、直鎖又は分岐(C1～C6アルコキシ) - (C1～C6アルキル)基；例えば、フルオロメチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基等の、直鎖又は分岐C1～C6ハロアルキル基；カルボキシル基又はその金属塩；例えば、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基等の、直鎖又は分岐(C1～C6アルコキシ)カルボニル基；例えば、プロモ、クロロ、フルオロ、ヨード等のハロゲン原子；ニトロ基；アミノ基；例えば、メチルアミノ基、ジメチルアミノ基、エチルアミノ基、ジエチルアミノ基等の、直鎖又は分岐のモノ又はジ(C1～C6アルキル)アミノ基；例えば、アセチルアミノ基、プロピオニルアミノ基、ブチリルアミノ基等の、直鎖又は分岐C1～C6アルキルカルボニルアミノ基；シアノ基；ホルミル基；例えば、メチルカルボニル基、エチルカルボニル基等の、直鎖又は分岐(C1～C6アルキル)カルボニル基等の置換基を有していても良い。）；例えば、ヒドロキシメチル基、ヒドロキシエチル基等の、直鎖又は分岐C1～C6ヒドロキシアルキル基；例えば、メトキシメチル基、メトキシエチル基、エトキシエチル基等の、直鎖又は分岐(C1～C6アルコキシ) - (C1～C6アルキル)基；例えば、フルオロメチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基等の、直鎖又は分岐C1～C6ハロアルキル基；カルボキシル基又はその金属塩；例えば、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基等の、直鎖又は分岐(C1～C6アルコキシ)カルボニル基；例えば、プロモ、クロロ、フルオロ、ヨード等の、ハロゲン原子；ニトロ基；アミノ基；例えば、メチルアミノ基、ジメチルアミノ基、エチルアミノ基、ジエチルアミノ基等の、直鎖又は分岐モノ又はジ(C1～C6アルキル)アミノ基；例えば、アセチルアミノ基、プロピオニルアミノ基、ブチリルアミノ基等の、直鎖又は分岐(C1～C6アルキル)カルボニルアミノ基；シアノ基；ホルミル基；例えば、メチルカルボニル基、エチルカルボニル基等の、直鎖又は分岐(C1～C6アルキル)カルボニル基；フェニル基（該フェニル基は、例えば、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、sec-ブチル基、t-ブチル基、n-ペンチル基、n-ヘキシル基等の、直鎖又は分岐C1～C6アルキル基；ヒドロキシル基；例えば、メトキシ基、エトキシ基、n-プロポキシ基、イソプロポキシ基等の、直鎖又は分岐C1～C6アルコキシ基；例えば、ヒドロキシメチル基、ヒドロキシエチル基等の、直鎖又は分岐C1～C6ヒドロキシアルキル基；例えば、メトキ

シメチル基、メトキシエチル基、エトキシエチル基等の、直鎖又は分岐(C1~C6アルコキシ) - (C1~C6アルキル) 基; 例えば、フルオロメチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基等の、直鎖又は分岐C1~C6ハロアルキル基; カルボキシル基又はその金属塩; 例えば、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基等の、直鎖又は分岐(C1~C6アルコキシ) カルボニル基; 例えば、ブromo、クロロ、フルオロ、ヨード等のハロゲン原子; ニトロ基; アミノ基; 例えば、メチルアミノ基、ジメチルアミノ基、エチルアミノ基、ジエチルアミノ基等の、直鎖又は分岐のモノ又はジ(C1~C6アルキル) アミノ基; 例えば、アセチルアミノ基、プロピオニルアミノ基、ブチリルアミノ基等の、直鎖又は分岐C1~C6アルキルカルボニルアミノ基; シアノ基; ホルミル基; 例えば、メチルカルボニル基、エチルカルボニル基等の、直鎖又は分岐(C1~C6アルキル) カルボニル基等の置換基を有していても良い。)、ピリジル基、チオフェニル基、フラニル基等のヘテロアリール基(該ヘテロアリール基は、例えば、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、*sec*-ブチル基、*t*-ブチル基、*n*-ペンチル基、*n*-ヘキシル基等の、直鎖又は分岐C1~C6アルキル基; ヒドロキシル基; 例えば、メトキシ基、エトキシ基、*n*-プロポキシ基、イソプロポキシ基等の、直鎖又は分岐C1~C6アルコキシ基; 例えば、ヒドロキシメチル基、ヒドロキシエチル基等の、直鎖又は分岐C1~C6ヒドロキシアルキル基; 例えば、メトキシメチル基、メトキシエチル基、エトキシエチル基等の、直鎖又は分岐(C1~C6アルコキシ) - (C1~C6アルキル) 基; 例えば、フルオロメチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基等の、直鎖又は分岐C1~C6ハロアルキル基; カルボキシル基又はその金属塩; 例えば、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基等の、直鎖又は分岐(C1~C6アルコキシ) カルボニル基; 例えば、ブromo、クロロ、フルオロ、ヨード等のハロゲン原子; ニトロ基; アミノ基; 例えば、メチルアミノ基、ジメチルアミノ基、エチルアミノ基、ジエチルアミノ基等の、直鎖又は分岐のモノ又はジ(C1~C6アルキル) アミノ基; 例えば、アセチルアミノ基、プロピオニルアミノ基、ブチリルアミノ基等の、直鎖又は分岐C1~C6アルキルカルボニルアミノ基; シアノ基; ホルミル基; 例えば、メチルカルボニル基、エチルカルボニル基等の、直鎖又は分岐(C1~C6アルキル) カルボニル基等の置換基を有していても良い。)を示し、Rは2つが結合して環を形成してもよい。

**【0036】**

一般式(1)中の*n*は1乃至9の整数を示し、*q*は1~9の整数を示すが、(*q*-*n*)は0又は正の整数である。

**【0037】**

本発明方法には、原料の入手性や反応性の点からは、*n*は1乃至3のものの使用が好ましい。

**【0038】**

当反応に使用できる一般式(1)で表されるヘテロ環芳香族ヒドロキシメチル化合物、ヘテロ環芳香族アルコキシメチル化合物もしくはヘテロ環芳香族アルデヒド化合物(原料化合物)としては、芳香族性を有するヘテロ環化合物であれば単環化合物であっても縮合環化合物であってもよく、具体的には例えば、2-ヒドロキシメチルピリジン、3-ヒドロキシメチルピリジン、4-ヒドロキシメチルピリジン、2-メトキシメチルピリジン、3-メトキシメチルピリジン、4-メトキシメチルピリジン、2-ホルミルピリジン、3-ホルミルピリジン、4-ホルミルピリジン等のピリジン類; 2-ヒドロキシメチルキノリン、3-ヒドロキシメチルキノリン、4-ヒドロキシメチルキノリン、2-メトキシメチルキノリン、3-メトキシメチルキノリン、4-メトキシメチルキノリン、キノリン-2-カルボアルデヒド、キノリン-3-カルボアルデヒド、キノリン-4-カルボアルデヒド、5-ヒドロキシメチルキノリン、6-ヒドロキシメチルキノリン、7-ヒドロキシメチルキノリン、8-ヒドロキシメチルキノリン、5-メトキシメチルキノリン、6-メトキシメチルキノリン、7-メトキシメチルキノリン、8-メトキシメチルキノリン等のキノリン類; 1-ヒドロキシメチルイソキノリン、3-ヒドロキシメチルイソキノリン、4-ヒドロキシメチルイソキノリン、2-メトキシメチルイソキノリン、3-メトキシメ

チルイソキノリン、4-メトキシシメチルイソキノリン、イソキノリン-1-カルボアルデヒド、イソキノリン-3-カルボアルデヒド、イソキノリン-4-カルボアルデヒド、5-ヒドロキシシメチルイソキノリン、6-ヒドロキシシメチルイソキノリン、7-ヒドロキシシメチルイソキノリン、8-ヒドロキシシメチルイソキノリン、5-メトキシシメチルイソキノリン、6-メトキシシメチルイソキノリン、7-メトキシシメチルイソキノリン、8-メトキシシメチルイソキノリン等のイソキノリン類；3-ヒドロキシシメチルピリダジン、4-ヒドロキシシメチルピリダジン、3-メトキシシメチルピリダジン、4-メトキシシメチルピリダジン、3-ホルミルピリダジン、4-ホルミルピリダジン等のピリダジン類；2-ヒドロキシシメチルピラジン、2-メトキシシメチルピラジン、2-ホルミルピラジン等のピラジン類；2-ヒドロキシシメチル-1, 3, 5-トリアジン、2-メトキシシメチル-1, 3, 5-トリアジン、2-ホルミル-1, 3, 5-トリアジン等のトリアジン類；2-ヒドロキシシメチルチオフェン、3-ヒドロキシシメチルチオフェン、4-ヒドロキシシメチルチオフェン、2-メトキシシメチルチオフェン、3-メトキシシメチルチオフェン、4-メトキシシメチルチオフェン、2-ホルミルチオフェン、3-ホルミルチオフェン、4-ホルミルチオフェン、2-ホルミル-5-メチルチオフェン等のチオフェン類；2-ヒドロキシシメチルフラン、3-ヒドロキシシメチルフラン、4-ヒドロキシシメチルフラン、2-メトキシシメチルフラン、3-メトキシシメチルフラン、4-メトキシシメチルフラン、2-ホルミルフラン、3-ホルミルフラン、4-ホルミルフラン等のフラン類；2-ヒドロキシシメチルピロール、3-ヒドロキシシメチルピロール、4-ヒドロキシシメチルピロール、2-メトキシシメチルピロール、3-メトキシシメチルピロール、4-メトキシシメチルピロール、2-ホルミルピロール、3-ホルミルピロール、4-ホルミルピロール等のピロール類；3-ヒドロキシシメチルピラゾール、4-ヒドロキシシメチルピラゾール、5-ヒドロキシシメチルピラゾール、3-メトキシシメチルピラゾール、4-メトキシシメチルピラゾール、5-メトキシシメチルピラゾール、3-ホルミルピラゾール、4-ホルミルピラゾール、5-ホルミルピラゾール等のピラゾール類；2-ヒドロキシシメチルイミダゾール、4-ヒドロキシシメチルイミダゾール、5-ヒドロキシシメチルイミダゾール、2-メトキシシメチルイミダゾール、4-メトキシシメチルイミダゾール、5-メトキシシメチルイミダゾール、2-ホルミルイミダゾール、4-ホルミルイミダゾール、5-ホルミルイミダゾール等のイミダゾール類；3-ヒドロキシシメチル-1, 2, 4-トリアゾール、5-ヒドロキシシメチル-1, 2, 4-トリアゾール、3-メトキシシメチル-1, 2, 4-トリアゾール、5-メトキシシメチル-1, 2, 4-トリアゾール、3-ホルミル-1, 2, 4-トリアゾール等のトリアゾール類；5-ヒドロキシシメチル-1H-テトラゾール、5-メトキシシメチル-1H-テトラゾール、5-ホルミル-1H-テトラゾール等のテトラゾール類；2-ヒドロキシシメチルオキサゾール、4-ヒドロキシシメチルオキサゾール、5-ヒドロキシシメチルオキサゾール、2-メトキシシメチルオキサゾール、4-メトキシシメチルオキサゾール、5-メトキシシメチルオキサゾール、2-ホルミルオキサゾール、4-ホルミルオキサゾール、5-ホルミルオキサゾール等のオキサゾール類；2-ヒドロキシシメチルチアゾール、4-ヒドロキシシメチルチアゾール、5-ヒドロキシシメチルチアゾール、2-メトキシシメチルチアゾール、4-メトキシシメチルチアゾール、5-メトキシシメチルチアゾール、2-ホルミルチアゾール、4-ホルミルチアゾール、5-ホルミルチアゾール等のチアゾール類；3-ヒドロキシシメチルイソオキサゾール、4-ヒドロキシシメチルイソオキサゾール、5-ヒドロキシシメチルイソオキサゾール、3-メトキシシメチルイソオキサゾール、4-メトキシシメチルイソオキサゾール、5-メトキシシメチルイソオキサゾール、3-ホルミルイソオキサゾール、4-ホルミルイソオキサゾール、5-ホルミルイソオキサゾール等のイソオキサゾール類；3-ヒドロキシシメチルイソチアゾール、4-ヒドロキシシメチルイソチアゾール、5-ヒドロキシシメチルイソチアゾール、3-メトキシシメチルイソチアゾール、4-メトキシシメチルイソチアゾール、5-メトキシシメチルイソチアゾール、3-ホルミルイソチアゾール、4-ホルミルイソチアゾール、5-ホルミルイソチアゾール等のイソチアゾール類；4-ヒドロキシシメチル-1, 2, 3-チアジアゾール、5-ヒドロキシシメチル-1, 2, 3-チアジアゾール、4-メトキシシメチル-1, 2, 3-チアジアゾール、5-メトキシシメチル-1,

2, 3-チアジアゾール、4-ホルミル-1, 2, 3-チアジアゾール、5-ホルミル-1, 2, 3-チアジアゾール、3-ヒドロキシメチル-1, 2, 4-チアジアゾール、5-ヒドロキシメチル-1, 2, 4-チアジアゾール、3-メトキシメチル-1, 2, 4-チアジアゾール、5-メトキシメチル-1, 2, 4-チアジアゾール、3-ホルミル-1, 2, 4-チアジアゾール、5-ホルミル-1, 2, 4-チアジアゾール、2-ヒドロキシメチル-1, 3, 4-チアジアゾール、5-ヒドロキシメチル-1, 3, 4-チアジアゾール、2-メトキシメチル-1, 3, 4-チアジアゾール、5-メトキシメチル-1, 3, 4-チアジアゾール、2-ホルミル-1, 3, 4-チアジアゾール、5-ホルミル-1, 3, 4-チアジアゾール等のチアジアゾール類；2-ヒドロキシメチルインドール、3-ヒドロキシメチルインドール、4-ヒドロキシメチルインドール、5-ヒドロキシメチルインドール、6-ヒドロキシメチルインドール、7-ヒドロキシメチルインドール、2-メトキシメチルインドール、3-メトキシメチルインドール、4-メトキシメチルインドール、5-メトキシメチルインドール、6-メトキシメチルインドール、7-メトキシメチルインドール、2-ホルミルインドール、3-ホルミルインドール、4-ホルミルインドール、5-ホルミルインドール、6-ホルミルインドール、7-ホルミルインドール等のインドール類；2-ヒドロキシメチルベンゾチオフェン、3-ヒドロキシメチルベンゾチオフェン、4-ヒドロキシメチルベンゾチオフェン、5-ヒドロキシメチルベンゾチオフェン、6-ヒドロキシメチルベンゾチオフェン、7-ヒドロキシメチルベンゾチオフェン、2-メトキシメチルベンゾチオフェン、3-メトキシメチルベンゾチオフェン、4-メトキシメチルベンゾチオフェン、5-メトキシメチルベンゾチオフェン、6-メトキシメチルベンゾチオフェン、7-メトキシメチルベンゾチオフェン、2-ホルミルベンゾチオフェン、3-ホルミルベンゾチオフェン、4-ホルミルベンゾチオフェン、5-ホルミルベンゾチオフェン、6-ホルミルベンゾチオフェン、7-ホルミルベンゾチオフェン等のベンゾチオフェン類；2-ヒドロキシメチル-1, 3-ピリミジン、4-ヒドロキシメチル-1, 3-ピリミジン、5-ヒドロキシメチル-1, 3-ピリミジン、2-メトキシメチル-1, 3-ピリミジン、4-メトキシメチル-1, 3-ピリミジン、5-メトキシメチル-1, 3-ピリミジン、2-ホルミル-1, 3-ピリミジン、4-ホルミル-1, 3-ピリミジン等のピリミジン類等の、単環あるいは縮合環の芳香族ヘテロ環化合物を挙げることができる。好ましくは、環Aが、窒素原子、酸素原子、硫黄原子からなる群より選ばれる同一又は異なるヘテロ原子を1乃至3個有し、かつ炭素数3乃至9の単環或いは縮合環であるヘテロ環芳香族化合物であるものを挙げることができ、特に同一又は異なるヘテロ原子を1乃至2個有しており、かつ炭素数3乃至9の単環或いは縮合環であるヘテロ環芳香族化合物が好ましい。

#### 【0039】

さらにこれらの化合物には、例えば、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、sec-ブチル基、t-ブチル基、n-ペンチル基、n-ヘキシル基等の、直鎖又は分岐C1~C6アルキル基；ヒドロキシ基；例えば、メトキシ基、エトキシ基、n-プロポキシ基、イソプロポキシ基等の、直鎖又は分岐C1~C6アルコキシ基；例えば、ヒドロキシメチル基、ヒドロキシエチル基等の、直鎖又は分岐C1~C6ヒドロキシアルキル基；例えば、メトキシメチル基、メトキシエチル基、エトキシエチル基等の、直鎖又は分岐(C1~C6アルコキシ)-(C1~C6アルキル)基；例えば、フルオロメチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基等の、直鎖又は分岐C1~C6ハロアルキル基；カルボキシ基又はその金属塩；例えば、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基等の、直鎖又は分岐(C1~C6アルコキシ)カルボニル基；例えば、プロモ、クロロ、フルオロ、ヨード等の、ハロゲン原子；ニトロ基；アミノ基；例えば、メチルアミノ基、ジメチルアミノ基、エチルアミノ基、ジエチルアミノ基等の、直鎖又は分岐モノ又はジ(C1~C6アルキル)アミノ基；例えば、アセチルアミノ基、プロピオニルアミノ基、ブチリルアミノ基等の、直鎖又は分岐(C1~C6アルキル)カルボニルアミノ基；シアノ基；ホルミル基；例えば、メチルカルボニル基、エチルカルボニル基等の、直鎖又は分岐(C1~C6アルキル)カルボニル基；フェニル基（該フェニル基

は、例えば、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基、*n*-ペンチル基、*n*-ヘキシル基等の、直鎖又は分岐C1～C6アルキル基；ヒドロキシル基；例えば、メトキシ基、エトキシ基、*n*-プロポキシ基、イソプロポキシ基等の、直鎖又は分岐C1～C6アルコキシ基；例えば、ヒドロキシメチル基、ヒドロキシエチル基等の、直鎖又は分岐C1～C6ヒドロキシアルキル基；例えば、メトキシメチル基、メトキシエチル基、エトキシエチル基等の、直鎖又は分岐(C1～C6アルコキシ) - (C1～C6アルキル) 基；例えば、フルオロメチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基等の、直鎖又は分岐C1～C6ハロアルキル基；カルボキシル基又はその金属塩；例えば、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基等の、直鎖又は分岐(C1～C6アルコキシ) カルボニル基；例えば、プロモ、クロロ、フルオロ、ヨード等のハロゲン原子；ニトロ基；アミノ基；例えば、メチルアミノ基、ジメチルアミノ基、エチルアミノ基、ジエチルアミノ基等の、直鎖又は分岐のモノ又はジ(C1～C6アルキル) アミノ基；例えば、アセチルアミノ基、プロピオニルアミノ基、ブチリルアミノ基等の、直鎖又は分岐C1～C6アルキルカルボニルアミノ基；シアノ基；ホルミル基；例えば、メチルカルボニル基、エチルカルボニル基等の、直鎖又は分岐(C1～C6アルキル) カルボニル基等の置換基を有していても良い。)、ピリジル基、チオフェニル基、フラニル基等のヘテロアリール基(該ヘテロアリール基は、例えば、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基、*n*-ペンチル基、*n*-ヘキシル基等の、直鎖又は分岐C1～C6アルキル基；ヒドロキシル基；例えば、メトキシ基、エトキシ基、*n*-プロポキシ基、イソプロポキシ基等の、直鎖又は分岐C1～C6アルコキシ基；例えば、ヒドロキシメチル基、ヒドロキシエチル基等の、直鎖又は分岐C1～C6ヒドロキシアルキル基；例えば、メトキシメチル基、メトキシエチル基、エトキシエチル基等の、直鎖又は分岐(C1～C6アルコキシ) - (C1～C6アルキル) 基；例えば、フルオロメチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基等の、直鎖又は分岐C1～C6ハロアルキル基；カルボキシル基又はその金属塩；例えば、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基等の、直鎖又は分岐(C1～C6アルコキシ) カルボニル基；例えば、プロモ、クロロ、フルオロ、ヨード等のハロゲン原子；ニトロ基；アミノ基；例えば、メチルアミノ基、ジメチルアミノ基、エチルアミノ基、ジエチルアミノ基等の、直鎖又は分岐のモノ又はジ(C1～C6アルキル) アミノ基；例えば、アセチルアミノ基、プロピオニルアミノ基、ブチリルアミノ基等の、直鎖又は分岐C1～C6アルキルカルボニルアミノ基；シアノ基；ホルミル基；例えば、メチルカルボニル基、エチルカルボニル基等の、直鎖又は分岐(C1～C6アルキル) カルボニル基等の置換基を有していても良い。) 等の置換基を有していてもよい。

#### 【0040】

一般式(1)で表されるヘテロ環芳香族ヒドロキシメチル化合物、ヘテロ環芳香族アルコキシメチル化合物もしくはヘテロ環芳香族アルデヒド化合物(原料化合物)は公知の化合物であるか、あるいは、例えば対応するヘテロ環芳香族クロロメチル化合物を原料として水中で加水分解する方法か、対応するヘテロ環芳香族クロロメチル化合物を、適当な有機溶媒中、ナトリウムアルコキシド等の金属アルコキシドと反応させる方法か、または対応するヘテロ環芳香族ジクロロメチル化合物を原料として水中で加水分解する方法などにより製造することができる化合物である。

#### 【0041】

続いて、一般式(2)で表される臭素酸化物について説明する。

#### 【0042】

一般式(2)中のMは水素原子；ナトリウム、カリウム、リチウム等のアルカリ金属およびマグネシウム、カルシウム等のアルカリ土類金属等の金属原子を示す。

#### 【0043】

また、一般式(2)中のmは1～3の整数を示す。

#### 【0044】

従って、当反応に使用できる一般式(2)で表される臭素酸化物としては、具体的には

例えば、臭素酸；臭素酸ナトリウム、臭素酸カリウム、臭素酸カルシウム等の臭素酸金属塩に代表される臭素酸塩；亜臭素酸；亜臭素酸ナトリウム、亜臭素酸カリウム等の亜臭素酸金属塩に代表される亜臭素酸塩；次亜臭素酸；次亜臭素酸塩等を挙げることができ、これらは水和物を用いることも可能である。入手性や取り扱いの簡便さ、反応性等の観点からは、臭素酸、臭素酸塩、亜臭素酸塩の使用が好ましく、臭素酸塩の使用が特に好ましい。

#### 【0045】

これらの一般式(2)で表される臭素酸化物は公知化合物である。

#### 【0046】

当反応における、一般式(2)で表される臭素酸化物の使用モル比は、一般式(1)で表される原料化合物に対して如何なるモル比でも反応が進行するが、一般式(1)で表される原料化合物が、ヘテロ環芳香族ヒドロキシメチル化合物、ヘテロ環芳香族アルコキシメチル化合物のいずれかであるとき、原料化合物1モルに対して、一般式(2)で表される臭素酸化物が、一般式(2)中の $m$ が3の場合では、通常0.66~1.0モル、好ましくは0.7~0.8モルの範囲を、一般式(2)中の $m$ が2の場合では、通常1.0~1.5モル、好ましくは1.1~1.2モルの範囲を、一般式(2)中の $m$ が1の場合では、通常2.0~3.0モル、好ましくは2.2~2.4モルの範囲を例示できる。原料化合物が、ヘテロ環芳香族アルデヒド化合物であるとき、原料化合物1モルに対して、一般式(2)で表される臭素酸化物が、一般式(2)中の $m$ が3の場合では、通常0.33~0.5モル、好ましくは0.35~0.4モルの範囲を、一般式(2)中の $m$ が2の場合では、通常0.5~0.75モル、好ましくは0.55~0.6モルの範囲を、一般式(2)中の $m$ が1の場合では、通常1.0~1.5モル、好ましくは1.1~1.2モルの範囲を例示できる。

#### 【0047】

但し、一般式(1)で表される原料化合物が、複数の基-X(ヒドロキシメチル基、アルコキシメチル基、ホルミル基)を有し(即ち、原料化合物が、一般式(1)中の $n$ が2~6である化合物や、基-Xが置換しているフェニル基を $R$ として有する化合物である場合、或いはこの両方が同時に成り立つ様な化合物である事を意味する。)、その全ての基-Xをニトリル基に変換したい場合には、上記臭素酸化物の使用モル比に、その置換基の総数を乗じたモル比の臭素酸化物を用いる必要がある。

#### 【0048】

また、原料化合物が、前記のように複数の基-Xを持つような場合において、一般式(2)で表される臭素酸化物の使用モル比を制御することにより、複数の基-Xの一部のみをニトリル基に変換することもできる。

#### 【0049】

当反応は、窒素源としてアンモニアを添加して行う。添加するアンモニアの形状としてはいずれでもかまわないが、入手の容易さから好ましくはアンモニア水、アンモニアガスが良い。特に好ましくはアンモニア水が良い。

#### 【0050】

アンモニアの使用量としては、原料化合物の当量以上であれば良いが、一般式(1)で表される原料化合物1モルに対して通常1.0~5.0当量、好ましくは1.0~3.0当量の範囲であれば良い。アンモニアの替わりに一級アミン類を用いることは、副生成物としてアミド化合物が生成する場合があるので望ましくない。

#### 【0051】

当反応は酸触媒を用いて行う。当反応に用いる酸触媒としては、例えば、酢酸、プロピオン酸、トリフルオロ酢酸、フルオロ酢酸、乳酸、アミノ酸等のカルボン酸； $p$ -トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸等有機スルホン酸に代表される有機酸；塩酸、硫酸、リン酸等の無機酸；塩化アルミニウム、三フッ化ホウ素-テトラヒドロフラン錯体( $BF_3$ -THF錯体)、ポリリン酸等のルイス酸；その他、固体酸等を例示することができるが、好ましくは、酢酸、プロピオン酸等のカルボン酸を用いて行う。

のがよい。

#### 【0052】

当反応における酸触媒の使用量は、反応が十分に進行する量であれば何れでも良いが、一般式(1)で表される原料化合物1モルに対して0.05~100モル、好ましくは0.1~30モル、より好ましくは0.2~10モルの範囲を例示できる。本発明方法においては、原料化合物が中性である場合は、単純に上記のモル比で充分である。一方、原料化合物のヘテロ環部位が塩基性を示し、かつ塩酸塩等の塩の形態をとっていない遊離の状態である場合等には、該酸触媒が反応系内で原料化合物と対イオンの如きものを形成すること等により目的の機能を発揮しうる酸触媒の量が反応系内で減少すると考えられるため、酸触媒の使用量は、一般式(1)で表されるヘテロ環芳香族化合物分子中の塩基性部位の数に見合うだけの量の酸触媒を余分に使用する等の手法によって、目的の機能を発揮しうる酸触媒の量が前記酸触媒の使用量の例示範囲になるように調節するのが好ましい。また、該酸触媒の使用量はこの例示範囲に限定されることなく、後記する溶媒をかねて大過剰量を使用することもできる。

#### 【0053】

当反応は、無溶媒でも充分行うことができるが、溶媒を用いて行うこともできる。当反応に用いる溶媒としては、反応を阻害しないものであれば良く、例えば、酢酸、プロピオン酸等のカルボン酸；水；トルエン、キシレン、クロロベンゼン等の芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン化脂肪族炭化水素類；酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸ブチル等の酢酸エステル類；ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン、テトラメチル尿素、ヘキサメチルホスホリックトリアミド(HMPA)、プロピレンカーボネート等の非プロトン性極性溶媒類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル系溶媒類；ペンタン、n-ヘキサン等の脂肪族炭化水素類等が挙げられる。好ましくは酸化剤の溶解性、反応性の観点から酢酸、プロピオン酸等のカルボン酸もしくは水を用いるのが良く、カルボン酸を溶媒として用いると、これが酸触媒を兼ねるので特に好ましい。溶媒は単独で、又は任意の混合割合の混合溶媒として用いることができる。

#### 【0054】

溶媒量としては、反応系の攪拌が十分にできる量であれば良いが、一般式(1)で表される原料化合物1モルに対して通常0.05~101、好ましくは0.5~21の範囲であれば良い。溶媒の極性を余り低くしすぎることは、酸化剤の溶解度が減少するために反応が進みにくくなる場合があるので望ましくない。

#### 【0055】

当反応は、上述の一般式(1)表される原料化合物、触媒、一般式(2)で表される臭素酸化物、アンモニア、溶媒等必要な試材を一括に仕込んで反応をさせてもよいが、反応熱の制御をより容易に行い得ると言う観点からは、例えば一般式(2)で表される臭素酸化物を固体のまま分割投入する手法、水等の溶媒を用いて一般式(2)で表される臭素酸化物をスラリーとしたのち徐々に添加する方法、一般式(2)で表される臭素酸化物の水溶液又は温水溶液を滴下する手法等を採用するのが好ましく、特に一般式(2)で表される臭素酸化物の水溶液又は温水溶液を滴下する手法が好ましい。

#### 【0056】

当反応の反応温度は、70℃~使用する溶媒の還流温度、の範囲を例示できるが、好ましくは70℃~100℃の範囲が良い。

#### 【0057】

当反応の反応時間は特に制限されないが、副生物抑制の観点等から、好ましくは1時間~30時間がよい。

#### 【0058】

当反応によれば、特別な反応装置あるいは過剰な酸化剤や窒素源を用いることなく、穏やかな条件下で高選択的に一般式(3)で表されるヘテロ環芳香族ニトリル化合物が生成する。得られる一般式(3)で表されるヘテロ環芳香族ニトリル化合物は、医薬品等の中

間原料として有用な化合物である。

【実施例】

【0059】

次に、実施例を挙げて本発明化合物の製造方法を具体的に説明するが、本発明は、これら実施例によって何ら限定されるものではない。

【0060】

実施例1（〔1〕項記載の発明）：2-シアノ-5-メチルチオフェンの製造

マグネットスターラー、還流冷却器、温度計を備えた50mlの三口フラスコに、2-ホルミル-5-メチルチオフェン6.3g (50mmol)、臭素酸ナトリウム3.0g (20mmol)、酢酸10ml (174mmol)、25%アンモニア水5g (74mmol)を加え、80℃で、4時間攪拌した。反応液に水30ml、エーテル50mlを加え、さらに注意深く23%水酸化ナトリウム水溶液をpH>11となるまで加えた。この溶液を分液し、水、次いで飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下エーテルを留去し残渣のオイル6.5gを得た。このオイルをクーゲルロール蒸留にて蒸留し、無色オイル5.9gを得た。このオイルの成分は液クロマトグラフィーの面積比で2-シアノ-5-メチルチオフェン94.0%、収率96.0%であった。液マスキロマトグラフィーにて分子イオンピーク  $[(M-1)^+]$  = 122を確認した。

【0061】

実施例2（〔1〕項記載の発明）：2-フロニトリルの製造

マグネットスターラー、還流冷却器を備えた15mlの試験管型反応器に、フルフラール0.38g (4mmol)、臭素酸ナトリウム0.2g (1.35mmol)、酢酸2ml (34.8mmol)、25%アンモニア水0.3g (4.4mmol)を加え、70℃で3時間攪拌した。この時の反応液中の成分はガスクロマトグラフィーの面積比で2-フロニトリル34.8%、フルフラール65.2%であった。ガスマスキロマトグラフィーにて分子イオンピーク  $[M^+]$  = 93を確認した。

【0062】

実施例3（〔1〕項記載の発明）：2-フロニトリルの製造

マグネットスターラー、還流冷却器を備えた15mlの試験管型反応器に、フルフラール0.38g (4mmol)、臭素酸ナトリウム0.2g (1.35mmol)、酢酸0.4g (6.7mmol)、25%アンモニア水0.35g (5mmol)、水1mlを加え、90℃で2時間攪拌した。この時の反応液中の成分はガスクロマトグラフィーの面積比で2-フロニトリル61.5%、フルフラール38.5%であった。ガスマスキロマトグラフィーにて分子イオンピーク  $[M^+]$  = 93を確認した。

【0063】

実施例4（〔1〕項記載の発明）：4-キノリンカルボニトリルの製造

マグネットスターラー、還流冷却器を備えた15mlの試験管型反応器に、4-キノリンカルボアルデヒド0.71g (4.5mmol)、臭素酸ナトリウム0.27g (1.8mmol)、酢酸0.6g (10mmol)、25%アンモニア水0.35g (5mmol)、水1mlを加え、90℃で2時間攪拌した。この時の反応液中の成分はガスクロマトグラフィーの面積比で4-キノリンカルボニトリル97.4%であった。反応液に飽和重曹水30ml、酢酸エチル30mlを加えた。この溶液を分液した後、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下酢酸エチルを留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/n-ヘキサン 1:1v/v）にて精製し、白色結晶0.35gを得た。収率50.5%。ガスマスキロマトグラフィーにて分子イオンピーク  $[M^+]$  = 154を確認した。

【0064】

実施例5（〔1〕項記載の発明）：3-シアノピリジンの製造

マグネットスターラー、還流冷却器を備えた50mlのナスフラスコに、3-ピリジルメタノール2.18g (20mmol)、臭素酸ナトリウム2.25g (15mmol)、酢酸3.0g (50mmol)、25%アンモニア水1.5g (22mmol)、水5



mlを加え、95℃で2時間攪拌した。この時の反応液中の成分はガスクロマトグラフィーの面積比で3-シアノピリジン95.2%であった。反応液に飽和重曹水50ml、酢酸エチル50mlを加えた。この溶液を分液した後、水相をさらに酢酸エチル50mlで抽出した。酢酸エチル相を併せ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下酢酸エチルを留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/n-ヘキサン=1:1(v/v)）にて精製し、白色結晶0.9gを得た。収率43.3%。ガスマスクロマトグラフィーにて分子イオンピーク  $[M^+] = 104$  を確認した。

#### 【0065】

実施例6（〔1〕項記載の発明）：2-シアノチアゾールの製造

マグネットスターラー、還流冷却器を備えた15mlの試験管型反応器に、2-ホルミルチアゾール0.22g (2mmol)、臭素酸ナトリウム0.12g (0.8mmol)、酢酸1.0g (16.7mmol)、25%アンモニア水0.25g (3.6mmol)、水1mlを加え、90℃で2時間攪拌した。この時の反応液中の成分はガスクロマトグラフィーの面積比で2-シアノチアゾール67.6%であった。ガスマスクロマトグラフィーにて分子イオンピーク  $[M^+] = 110$  を確認した。

#### 【0066】

（参考例1）：2-ホルミル-5-メチルチオフェンの合成

マグネットスターラー、還流冷却器、温度計を備えた50mlの三口フラスコに、ジメチルホルムアミド10.9g (0.15mol)、オキシ塩化リン15.3g (0.15mol)を加え、攪拌しながら0℃に冷却した。次いで、2-メチルチオフェン9.8g (0.1mol)を系に滴下し、25~35℃で18時間攪拌した。反応液に水30ml、エーテル50mlを加え、さらに注意深く23%水酸化ナトリウム水溶液をpH>11となるまで加えた。この溶液を分液した後、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下エーテルを留去した。残渣をクーゲルロール蒸留し、10.1gの無色オイルを得た。このオイル中の成分はガスクロマトグラフィーの面積比で2-ホルミル-5-メチルチオフェン>99.9%であった。収率80.2%。ガスマスクロマトグラフィーにて分子イオンピーク  $[M^+] = 126$  を確認した。

【産業上の利用可能性】

#### 【0067】

ヘテロ環芳香族ニトリル化合物の新規な工業的製造法が提供される。本発明方法によれば、原料として、入手容易な一般式(1)で表されるヘテロ環芳香族ヒドロキシメチル化合物、ヘテロ環芳香族アルコキシメチル化合物もしくはヘテロ環芳香族アルデヒド化合物のうちいずれか一種あるいはこれらの混合物を任意に選択して用いることが可能で、特殊な反応装置あるいは高価な触媒もしくは遷移金属を用いることなく、穏やかな条件下で目的とするヘテロ環芳香族ニトリル化合物を高選択的に、しかも簡便な操作で製造できる上、触媒もしくは遷移金属に由来する有害な廃棄物も出ないので廃棄物処理が容易で環境にも優しく、工業的な利用価値が高い。

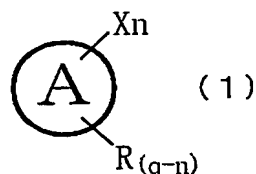
## 【書類名】要約書

## 【要約】

【課題】 特殊な反応装置や反応剤を必要としない、穏やかな条件下での、新しいヘテロ環芳香族ヒドロキシメチル化合物等を酸化することにより、対応するヘテロ環芳香族ニトリル化合物を簡便に製造する方法の提供。

【解決手段】 一般式 (1)

【化1】



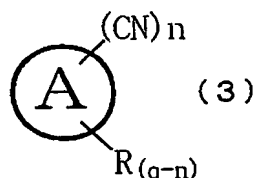
(式中、環Aは少なくとも1個のヘテロ原子を有する5員又は6員芳香族ヘテロ環を示し、Xはヒドロキシメチル基等を示し、nは1～6の整数を示し、Rは同一または相異なつて独立して、水素原子、アルキル基等を示し、またはRが2つ結合することにより全体が縮合ヘテロ環となつていてもよく、qは5又は6を示すが(q-n)は0又は正の整数である。) 表されるヘテロ環芳香族ヒドロキシメチル化合物、ヘテロ環芳香族アルコキシメチル化合物もしくはヘテロ環芳香族アルデヒド化合物のうちいずれか一種あるいはこれらの混合物と、一般式 (2)

【化2】

**MBrO<sub>m</sub>** (2)

(式中、Mは水素原子又は金属原子を示し、mは1～3の整数を示す。) で表される臭素酸化物とを、酸触媒および当量以上のアンモニア存在下で反応させる事の特徴とする、一般式 (3)

【化3】



(式中、環A、R、q、nは前記と同じ意味を示す。) で表されるヘテロ環芳香族ニトリル化合物の製造方法。

【効果】 ヘテロ環芳香族ニトリル化合物の新規な工業的製造法が提供される。入手容易な化合物を選択して用いることが可能で、特殊な反応装置あるいは高価な触媒もしくは遷移金属を用いることなく、穏やかな条件下で目的とするヘテロ環芳香族ニトリル化合物を高選択的に、しかも簡便な操作で製造できる。更に、本発明方法では触媒もしくは遷移金属に由来する有害な廃棄物も出ないので廃棄物処理が容易で環境にも優しく、工業的な利用価値が高い。

【選択図】 なし

認定・付加情報

特許出願の番号	特願 2003-276507
受付番号	50301193048
書類名	特許願
担当官	第五担当上席 0094
作成日	平成15年 7月22日

<認定情報・付加情報>

【提出日】 平成15年 7月18日

特願 2 0 0 3 - 2 7 6 5 0 7

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[ 0 0 0 1 0 2 0 4 9 ]

1. 変更年月日  
[変更理由]

1 9 9 0 年 8 月 2 8 日

新規登録

住 所  
氏 名

東京都台東区池之端 1 丁目 4 番 2 6 号  
イハラケミカル工業株式会社